

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melfalan Hikma 50 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon met poeder bevat melfalanhydrochloride equivalent aan 50 mg melfalan.

Elke flacon met oplosmiddel bevat 10 ml oplosmiddel.

Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg melfalan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon met oplosmiddel bevat 0,4 g ethanol en 6,3 propyleenglycol.

Elke flacon met oplosmiddel bevat 47 mg natrium (2,04 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder: wit tot gebroken-wit poeder

Oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Melfalan Hikma, in conventionele intraveneuze dosering, is geïndiceerd voor de behandeling van multipel myeloom en geavanceerd ovariumcarcinoom.
- Melfalan Hikma, in hoge intraveneuze dosering, is geïndiceerd, met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie, voor de behandeling van multipel myeloom en neuroblastoom bij kinderen.
- Melfalan Hikma, toegediend via regionale arteriële perfusie, is geïndiceerd voor de behandeling van gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten en gelokaliseerd sarcoom van de weke delen van de extremiteiten.

Bij de bovenstaande indicaties kan Melfalan Hikma alleen of in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Melfalan Hikma mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten door een gespecialiseerde arts die ervaring heeft met de behandeling van kwaadaardige aandoeningen.

Aangezien melfalan een myelosuppressief middel is, zijn bloedtellingen essentieel tijdens de behandeling. Indien nodig moet de toediening worden stopgezet of de dosis worden aangepast. Het gebruik van Melfalan Hikma mag alleen plaatsvinden onder zorgvuldige hematologische controle. Als het aantal leukocyten of bloedplaatjes abnormaal daalt, moet de behandeling tijdelijk worden onderbroken (zie rubriek 4.4).

Dosering

Parenterale toediening:

Melfalan Hikma is uitsluitend voor intraveneus gebruik en regionale arteriële perfusie. Melfalan Hikma mag niet worden gegeven zonder hematopoëtische stamcelredding bij doses van meer dan 140 mg/m².

Multipel myeloom: Melfalan Hikma wordt intermitterend toegediend, alleen of in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen. Een aantal behandelingschema's omvat ook de toediening van prednison.

Wanneer monotherapie wordt toegepast, is een gebruikelijk intraveneus doseringsschema voor melfalan 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m² lichaamsoppervlak) herhaald met geschikte tussenpozen (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat het perifere bloedbeeld zich heeft hersteld gedurende deze periode.

Regimes met hoge doses maken over het algemeen gebruik van enkelvoudige intraveneuze doses van tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht), maar hematopoëtische stamcelredding wordt noodzakelijk na doses boven 140 mg/m² lichaamsoppervlak. Hydratatie en geforceerde diurese worden ook aanbevolen.

Ovariumadenocarcinoom: Bij intraveneus gebruik als monotherapie werd vaak een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 40 mg/m² lichaamsoppervlak) gebruikt die met tussenpozen van 4 weken werd toegediend.

In combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen werden intraveneuze doses van tussen 0,3 en 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12 tot 16 mg/m² lichaamsoppervlak) gebruikt met tussenpozen van 4 tot 6 weken.

Gevorderd neuroblastoom: Doses van tussen 100 en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (soms gelijkmatig verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) samen met hematopoëtische stamcelredding werden gebruikt ofwel als monotherapie ofwel in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen.

Maligne melanoom: Hyperthermische regionale perfusie met melfalan werd gebruikt als ondersteuning voor chirurgische behandeling van maligne melanoom in een vroeg stadium en als palliatieve behandeling voor gevorderde maar gelokaliseerde ziekte. De wetenschappelijke literatuur dient te worden geraadpleegd voor informatie over perfusietechniek en gebruikte dosering. Een typisch dosisbereik voor perfusies van de bovenste extremiteiten is 0,6-1,0 mg/kg lichaamsgewicht en voor perfusies van de onderste extremiteiten 0,8-1,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Sarcoom van de weke delen: Hyperthermische regionale perfusie met melfalan werd gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd sarcoom van de weke delen, meestal in combinatie met chirurgie. Een typisch dosisbereik voor perfusies van de bovenste extremiteiten is 0,6-1,0 mg/kg lichaamsgewicht en voor perfusies van de onderste extremiteiten 1-1,4 mg/kg lichaamsgewicht.

Pediatrische populatie

Melfalan is in de conventionele dosering zelden geïndiceerd bij kinderen; richtlijnen betreffende de dosering kunnen niet worden gegeven.

Een hoge dosis melfalan, in combinatie met hematopoëtische stamcelredding, werd gebruikt bij neuroblastoom bij kinderen, en er kunnen doseringsrichtlijnen op basis van lichaamsoppervlak worden gebruikt, zoals voor volwassenen.

Ouderen

Hoewel melfalan in de conventionele dosering vaak wordt gebruikt bij ouderen is er geen specifieke informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik ervan bij deze patiëntengroep.

De ervaring met het gebruik van melfalan in hoge doses bij oudere patiënten is beperkt. Daarom moet erop worden toegezien dat de prestatiestatus en orgaanfunctie toereikend zijn voordat melfalan in hoge doses wordt gebruikt bij oudere patiënten. De farmacokinetiek van intraveneuze melfalan liet geen correlatie zien tussen leeftijd en de klaring van melfalan of terminale eliminatiehalfwaardetijd van melfalan.

De beperkte beschikbare gegevens ondersteunen geen specifieke aanbevelingen voor dosisaanpassing bij oudere patiënten die intraveneus melfalan krijgen. Aanbevolen wordt om de huidige praktijk van dosisaanpassing voort te zetten op basis van de algemene toestand van de ouderen en de graad van myelosuppressie tijdens de therapie.

Nierinsufficiëntie

De klaring van melfalan kan, alhoewel variabel, verminderd zijn bij nierinsufficiëntie.

Wanneer Melfalan Hikma wordt gebruikt in een conventionele intraveneuze dosering (16-40 mg/m² lichaamsoppervlak), is het aanbevolen om de initiële dosis met 50% te verminderen en de daaropvolgende dosering te bepalen op basis van de graad van hematologische suppressie.

Voor hoge intraveneuze doses melfalan (100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlak) hangt de noodzaak van dosisverlaging af van de mate van nierinsufficiëntie, of hematopoëtische stamcellen worden gereïnfuseerd en de therapeutische noodzaak. Melfalan Hikma mag niet worden gegeven zonder hematopoëtische stamcelredding bij doses van meer dan 140 mg/m².

Als richtlijn is voor behandeling met hoge doses melfalan zonder hematopoëtische stamcelredding bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) een dosisverlaging van 50% gebruikelijk. Hoge doses melfalan (meer dan 140 mg/m²) zonder hematopoëtische stamcelredding mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstigere nierinsufficiëntie.

Hoge doses melfalan met hematopoëtische stamcelredding is zelfs met succes gebruikt bij dialyse-afhankelijke patiënten met nierfalen in het eindstadium. De relevante literatuur moet worden geraadpleegd voor meer informatie.

Trombo-embolische voorvallen

Patiënten die een melfalanbehandeling ondergaan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason, moeten ten minste gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling een tromboseprofylaxe krijgen vanwege een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (voornamelijk diepe veneuze trombose en longembolie), vooral als er andere trombogene risicofactoren zijn. De beslissing om geneesmiddelen te gebruiken voor tromboseprofylaxe moet worden genomen na een zorgvuldige afweging van de onderliggende risicofactoren (zie rubrieken 4.4 en 4.8) voor elke patiënt.

Als zich een trombo-embolisch voorval voordoet, moet de therapie worden stopgezet en moet worden begonnen met een standaard antistollingstherapie. Zodra de toestand van de patiënt is gestabiliseerd onder de antistollingstherapie en eventuele complicaties van het trombo-embolische voorval zijn behandeld, mag de melfalantherapie in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason pas in de oorspronkelijke dosis worden hervat na een beoordeling van de risico-batenverhouding. De patiënt moet de antistollingstherapie voortzetten tijdens de behandeling met melfalan.

Wijze van toediening

Injectie/infusie

Voor intraveneuze toediening is het aanbevolen om Melfalan Hikma-oplossing traag te injecteren in een snellopende oplossing voor infusie via een schoongemaakte injectiepoort.

Als directe injectie in een snellopend infuus niet geschikt is, kan de Melfalan Hikma-oplossing verdund in een infuuszak worden toegediend.

Melfalan Hikma is niet verenigbaar met infuusoplossingen die dextrose bevatten en het wordt aanbevolen om alleen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie te gebruiken. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Bij verdere verdunning in een oplossing voor infusie heeft Melfalan Hikma een verminderde stabiliteit en neemt de afbraaksnelheid snel toe met een stijging van de temperatuur. Wanneer Melfalan Hikma wordt geïnfundeed bij een kamertemperatuur van ongeveer 25°C, mag de totale tijd vanaf de bereiding van de oplossing voor injectie tot het voltooiën van de infusie niet langer zijn dan 1,5 uur.

Mocht er enige zichtbare troebelheid of kristallisatie optreden in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen, dan moet het preparaat worden weggegooid.

Voorzichtigheid is geboden om mogelijke extravasatie van Melfalan Hikma te voorkomen, en in gevallen van slechte perifere veneuze toegang dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen.

Als een hoge dosis melfalan wordt toegediend met of zonder autologe beenmergtransplantatie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aanbevolen.

Voor regionale arteriële perfusie moet de literatuur worden geraadpleegd voor een gedetailleerde methodologie.

Bescherm de patiënt tijdens de intraveneuze toediening tegen extern contact met de melfalanoplossing voor injectie/infusie (zie rubriek 4.4)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melfalan Hikma is een cytotoxisch geneesmiddel, dat in de algemene klasse van alkylerende middelen valt. Het mag alleen worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van maligne ziekte met zulke middelen. Zoals bij alle chemotherapie met hoge doses, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om het tumorlyssyndroom te voorkomen.

Immunisatie met behulp van een vaccin met een levend organisme kan een infectie veroorzaken bij immuungecompromitteerde gastheren. Daarom worden immunisaties met vaccins met levende organismen niet aanbevolen.

Melfalan Hikma kan lokale weefselbeschadiging veroorzaken als er extravasatie zou optreden en mag daarom niet worden toegediend via directe injectie in een perifere ader. Het wordt aanbevolen dat Melfalan Hikma wordt toegediend door langzaam te injecteren in een snellopend intraveneus infuus via een schoongemaakte injectiepoort, of via een centrale veneuze lijn.

Gezien de risico's en het vereiste niveau van ondersteunende zorg, moet de toediening van hoge doses melfalan worden beperkt tot gespecialiseerde centra met de juiste faciliteiten en alleen worden uitgevoerd door ervaren clinici.

Bij patiënten die een hoge dosis melfalan krijgen, dient de profylactische toediening van anti-infectieuze middelen en de toediening van bloedproducten, indien nodig, te worden overwogen.

Daarom moet erop worden toegezien dat de prestatiestatus en orgaanfunctie voldoende zijn voordat melfalan in hoge doses wordt gebruikt. Melfalaninjecties mogen niet worden gegeven zonder hematopoëtische stamcelredding bij doses van meer dan 140 mg/m².

Zoals bij elke cytotoxische chemotherapie moeten adequate anticonceptiemaatregelen worden genomen wanneer een van beide partners Melfalan Hikma krijgt tot zes maanden na het einde van de behandeling. Bij ovariumcarcinoom worden niet-hormonale anticonceptiemethoden aangeraden.

Veilige hantering van Melfalan Hikma

Bij het hanteren van melfalanformuleringen moeten de richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische geneesmiddelen worden gevolgd. Ogen, huid en slijmvliezen van de patiënten moeten worden beschermd tegen contact met de melfalanoplossing voor injectie/infusie of gereconstitueerde oplossing.

Monitoring

Aangezien melfalan een krachtig myelosuppressief middel is, is het van essentieel belang dat zorgvuldige aandacht wordt besteed aan het monitoren van de bloedtellingen, om de mogelijkheid van excessieve myelosuppressie en het risico van onomkeerbare beenmergplasie te vermijden. Het aantal bloedcellen kan blijven dalen nadat de behandeling is stopgezet; bij het eerste teken van een abnormaal grote daling van het aantal leukocyten of bloedplaatjes moet de behandeling dan ook tijdelijk worden onderbroken. Melfalan Hikma moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die recent radiotherapie of chemotherapie hebben ondergaan in verband met verhoogde beenmergtoxiciteit.

De incidentie van diarree, braken of stomatitis wordt de dosislimiterende toxiciteit bij patiënten die hoge intraveneuze doses melfalan krijgen in combinatie met autologe beenmergtransplantatie. Een voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst te verminderen van gastro-intestinale schade als gevolg van hoge doses melfalan; voor meer informatie moet de literatuur worden geraadpleegd.

Neutropenie en trombocytopenie

Een verhoogd percentage hematologische toxiciteiten, in het bijzonder neutropenie en trombocytopenie, werd vastgesteld bij oudere patiënten bij wie pas de diagnose van multipel myeloom was gesteld, en die werden behandeld met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason. Aan patiënten en artsen wordt aangeraden alert te zijn op tekenen en symptomen van bloedingen, waaronder petechiën en neusbloedingen, vooral bij patiënten die de beschreven combinatiebehandelingen krijgen (rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolische voorvallen

Patiënten die worden behandeld met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason, lopen een verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolie (zie rubriek 4.8). Het risico blijkt het grootst te zijn tijdens de eerste 5 maanden van de therapie, vooral bij patiënten met bijkomende trombotische risicofactoren (bv. roken, hypertensie, hyperlipedemie en een voorgeschiedenis van trombose). Deze patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord en er moeten maatregelen worden genomen om alle aanpasbare risicofactoren te minimaliseren. Aanbevelingen voor tromboprophylaxe en dosering/antistollingstherapie zijn opgenomen in rubriek 4.2.

Aan patiënten en artsen wordt aangeraden om te letten op de tekenen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten moeten de instructie krijgen om medische hulp te zoeken als ze symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, borstpijn, zwelling van armen of benen. Als er bij een patiënt trombo-embolische complicaties optreden, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet standaard antistollingstherapie worden gestart. Zodra de toestand van de patiënt is gestabiliseerd met de antistollingstherapie en eventuele complicaties van het trombo-embolische voorval onder controle zijn, mag de melfalantherapie in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason in de oorspronkelijke dosis worden hervat na een beoordeling van de risico-batenverhouding. De patiënt moet doorgaan met de antistollingstherapie tijdens de hele behandeling.

Nierinsufficiëntie

De klaring van melfalan kan verminderd zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie die ook uremische beenmergsuppressie kunnen hebben. Verlaging van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Zie rubriek 4.8 voor verhoging van het ureumgehalte in het bloed. Patiënten met nierinsufficiëntie dienen nauwgezet te worden gemonitord op symptomen/tekenen van overdosering.

Pediatrische populatie

Er is geen adequate ervaring met gebruik bij kinderen. Dosisaanbevelingen kunnen niet worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Mutageniciteit

Melfalan is mutageen bij dieren en chromosoomafwijkingen werden vastgesteld bij patiënten die met melfalan werden behandeld.

Carcinogeniciteit (Tweede primaire maligniteit)

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen (MDS)

Van melfalan is, net zoals van andere alkylerende agentia, gemeld dat het leukemisch is. Er zijn meldingen van acute leukemie geweest die zich voordeed na een melfalanbehandeling voor ziekten zoals amyloïdose, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude-agglutinatie-syndroom en ovariumcarcinoom.

Uit een vergelijkend onderzoek van patiënten met ovariumcarcinoom die alkylerende middelen toegediend kregen en patiënten die deze niet kregen, is gebleken dat het gebruik van alkylerende middelen, waaronder melfalan, de incidentie van acute leukemie duidelijk verhoogde.

Het leukemische risico moet worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel wanneer het gebruik van melfalan wordt overwogen, vooral wanneer het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide of lenalidomide en prednison wordt overwogen, aangezien is aangetoond dat deze combinaties het leukemische risico kunnen verhogen. Vóór, tijdens en na de behandeling dient de arts de patiënt altijd te onderzoeken met de gebruikelijke metingen om kanker vroeg te kunnen opsporen en indien nodig een behandeling op te starten.

Solide tumoren

Het gebruik van alkylerende middelen is in verband gebracht met de ontwikkeling van een tweede primaire maligniteit (SPM). Met name melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison en, in mindere mate, in combinatie met thalidomide en prednison, is in verband gebracht met de verhoogde kans op solide SPM bij oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Voordat met de toediening van melfalan wordt begonnen, moeten kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, etnische afkomst), primaire indicatie en behandelingsmodaliteiten (bv. radiotherapie, transplantatie) evenals omgevingsrisicofactoren (bv. tabaksgebruik) worden beoordeeld.

Anticonceptie

Vanwege het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie bij patiënten die een behandeling ondergaan met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of in combinatie met thalidomide en prednison of dexamethason, worden orale combinatie-anticonceptiemiddelen niet aanbevolen. Als een patiënte momenteel een oraal combinatie-anticonceptiemiddel gebruikt, dient zij over te stappen op een andere betrouwbare anticonceptiemethode, (d.w.z. ovulatiereemmende pillen waar alleen progesteron in zit, zoals desogestrel, barrièremethode, enz.) Het risico op veneuze trombo-embolie blijft gedurende 4-6 weken na stopzetting van een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel bestaan.

Effecten op vruchtbaarheid

Melfalan veroorzaakt onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen, wat bij een aanzienlijk aantal patiënten leidt tot amenorroe.

Er zijn aanwijzingen uit sommige dierstudies dat melfalan een ongewenst effect kan hebben op de spermatogenese. Daarom is het mogelijk dat melfalan tijdelijke of permanente onvruchtbaarheid veroorzaakt bij mannelijke patiënten.

Hulpstoffen met bekende effecten

Dit geneesmiddel bevat 2,04 mmol (47 mg) natrium per flacon met oplosmiddel, equivalent aan 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 5% ethanol (alcohol), d.w.z. tot 0,4 g per flacon met oplosmiddel equivalent aan 10 ml bier of 4,2 ml wijn. Schadelijk voor patiënten die verslaafd zijn aan alcohol. Hiermee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en risicogroepen zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Het geneesmiddel bevat 6,3 g propyleenglycol per flacon met oplosmiddel.

Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase zoals ethanol kan schadelijke effecten veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol voortplantings- of ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakt bij dieren of mensen, kan het de foetus bereiken en is het aangetroffen in melk. Bijgevolg moet de toediening van propyleenglycol aan zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven per geval worden bekeken.

Medisch monitoren is vereist bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties, omdat verschillende aan propyleenglycol toegeschreven bijwerkingen zijn gemeld, zoals nierfunctiestoornis (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen en leverfunctiestoornis.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met levende organismen worden afgeraden bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4).

Nalidixinezuur gecombineerd met melfalan in hoge intraveneuze doses heeft geleid tot overlijden bij kinderen als gevolg van hemorragische enterocolitis.

Bij kinderen en jongeren die werden behandeld met een busulfan-melfalankuur, werd gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste toediening van oraal busulfan het ontstaan van toxiciteiten kan beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie is beschreven bij beenmergtransplantatiepatiënten die een hoge dosis intraveneus melfalan kregen en die vervolgens ciclosporine kregen toegediend om de graft-versus-host-ziekte te voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen moeten vrouwelijke patiënten die melfalan gebruiken, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken tot zes maanden na de stopzetting van de behandeling. Het gebruik van hormonale anticonceptiemethoden moet worden vermeden bij ovariumcarcinoom.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is voortplantingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is niet bekend, maar vanwege de mutagene eigenschappen en de structuurovereenkomst van melfalan met bekende teratogene stoffen, bestaat de mogelijkheid dat melfalan congenitale afwijkingen kan veroorzaken bij de nakomelingen van patiënten die hiermee zijn behandeld.

Het gebruik van melfalan moet tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk worden vermeden, vooral tijdens het eerste trimester. In elk individueel geval moet het mogelijk gevaar voor de foetus worden afgewogen tegen het verwachte voordeel voor de moeder.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan of de metaboliëten ervan bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk. Als gevolg van de mutagene eigenschappen is Melfalan Hikma gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Melfalan veroorzaakt onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen, wat bij een aanzienlijk aantal patiënten leidt tot amenorroe.

Er zijn aanwijzingen uit sommige dierstudies dat melfalan een ongewenst effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Daarom is het mogelijk dat melfalan tijdelijke of permanente onvruchtbaarheid veroorzaakt bij mannelijke patiënten.

Aanbevolen wordt dat mannen die met melfalan worden behandeld, tijdens de behandeling en tot drie maanden na het beëindigen van de behandeling geen kind verwekken en dat zij vóór de behandeling een consultatie over spermapreservatie hebben, vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met melfalan.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de effecten van een melfalanbehandeling op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het farmacologisch profiel wordt een dergelijk effect niet verwacht. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligniteiten worden behandeld, dient hun algemene gezondheid te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Er is voor dit geneesmiddel geen moderne klinische documentatie beschikbaar, die kan worden gebruikt als ondersteuning van de bepaling van de frequentie van bijwerkingen. De incidentie van bijwerkingen kan variëren afhankelijk van de indicatie en de toegediende dosis, alsook bij toediening in combinatie met andere therapeutische middelen.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem-orgaanklasse en frequentiegroep. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Secundaire acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS), secundaire primaire maligniteit (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie, leidend tot leukocytopenie, trombocytopenie en anemie.
	Zelden	Hemolytische anemie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (zie ook huid- en onderhuidaandoeningen) ² .
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en	Zelden	Interstitiële longziekte en longfibrose (inclusief fatale gevallen).
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, diarree en braken, stomatitis bij hoge doses.
	Zelden	Stomatitis bij conventionele dosis.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leveraandoeningen variërend van abnormale leverfunctietestresultaten tot klinische manifestaties zoals hepatitis en geelzucht; veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecie bij hoge dosis.
	Vaak	Alopecie bij conventionele dosis
	Zelden	Maculopapulaire huiduitslag en pruritus (zie ook immuunsysteemaandoeningen).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen (na parenterale toediening)	Zeer vaak	Spieratrofie, spierfibrose, myalgie, verhoogde creatinekinase in het bloed.

voor regionale perfusie van de extremiteiten)	Vaak	Compartimentsyndroom
	Niet bekend	Spiernecrose, rabdomyolyse.
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Verhoogd bloedureum ³
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Azoöspermie, amenorroe (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Diepe veneuze trombose, longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Subjectief en voorbijgaand warmtegevoel en/of tinteling

¹ Aangezien melfalan een krachtig myelosuppressief middel is, is het van essentieel belang om zorgvuldig de bloedwaarden te monitoren om excessieve beenmergdepressie en het risico van onomkeerbare beenmergplasie te vermijden. Omdat de bloedwaarden kunnen blijven dalen zelfs nadat de therapie is stopgezet, moet de behandeling worden onderbroken bij het eerste teken van een abnormaal ernstige daling van de leukocyten- of bloedplaatjeswaarden.

² Allergische reacties zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock komen voor bij de initiële en vervolgbehandeling, vooral bij intraveneuze melfalanbehandeling. In zeldzame gevallen is hartstilstand gemeld in verband met allergische reacties.

³ Een tijdelijke aanzienlijke verhoging van het bloedureum werd waargenomen in de vroege fasen van melfalantherapie bij myeloompatiënten met nierschade.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De onmiddellijke gevolgen van acute intraveneuze overdosis zijn misselijkheid en braken. Schade aan de gastro-intestinale slijmvliezen kan ook optreden en na een overdosis is diarree, soms met bloedingen, gemeld. Het belangrijkste toxische effect is beenmergsuppressie, wat leidt tot leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen, samen met geëigende transfusies van bloed en bloedplaatjes. Hospitalisatie, antibioticabescherming en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen te worden overwogen.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Het bloedbeeld moet gedurende ten minste vier maanden nauwgezet worden gemonitord tot er bewijs is van herstel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen. Alkylerende middelen. Stikstofmosterdanalogen; ATC-code: L01AA03

Melfalan is een bifunctioneel alkylerend middel. Door vorming van carbonium-tussenproducten uit elk van de twee bis-2-chloorethylgroepen treedt alkylering op door covalente binding aan N7 van guanine van het DNA, waardoor de twee DNA-strengen crosslinken. Replicatie van cellen wordt hierdoor verhinderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oraal toegediend melfalan varieert aanzienlijk, zowel wat betreft de tijd tot het eerst verschijnen van het geneesmiddel in het plasma als tot de piekplasmaconcentratie.

In studies naar de absolute biologische beschikbaarheid van melfalan varieerde de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 56 tot 85%.

Intraveneuze toediening kan worden gebruikt om variatie in absorptie, die wordt geassocieerd met myeloablatieve behandeling, te vermijden.

Distributie

Melfalan wordt matig aan plasma-eiwitten gebonden, met een gerapporteerd bindingspercentage variërend van 69% tot 78%. Er is bewijs dat de eiwitbinding lineair is in het bereik van plasmaconcentraties die normaal worden bereikt bij therapie met standaarddosering, maar dat de binding concentratie-afhankelijk kan worden bij de concentraties die worden waargenomen bij behandeling met hoge doses. Serumalbumine is het belangrijkste bindende eiwit, goed voor ongeveer 55 tot 60% van de binding, en 20% is gebonden aan α 1-zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden melfalan-bindingsstudies het bestaan aan van een irreversibele component die wordt toegeschreven aan de alkyleringsreactie met plasma-eiwitten.

Na toediening van een twee minuten durende infusie van doses variërend van 5 tot 23 mg/m² lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 29,1 ± 13,6 liter en 12,2 ± 6,5 liter.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, aan wie doses van tussen de 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlakte als een 2 tot 20 minuten durende infusie werden toegediend, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 40,2 ± 18,3 liter en 18,2 ± 11,7 liter.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste ledemaat met melfalan in een dosis van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht bij 11 patiënten met een andere tumorziekte (gevorderd maligne melanoom), waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centrale compartiment respectievelijk 2,87 ± 0,8 liter en 1,01 ± 0,28 liter.

Melfalan vertoont een beperkte penetratie van de bloed-hersenbarrière. Verschillende onderzoekers hebben cerebrospinale vloeistof bemonsterd en vonden geen meetbaar geneesmiddel. Lage concentraties (~ 10% van die in plasma) werden waargenomen in een studie met enkelvoudige hoge dosis bij kinderen.

Biotransformatie

In-vivo- en in-vitrogegevens suggereren dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme de voornaamste determinant is van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens.

Eliminatie

Bij 13 patiënten die orale melfalan in een dosis van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht kregen, was de gemiddelde terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd 90 ± 57 minuten, waarbij 11% van het geneesmiddel binnen 24 uur in de urine werd teruggevonden.

Bij 8 patiënten, aan wie een enkelvoudige bolusinjectie van 0,5 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend, werden samengestelde initiële en terminale halfwaardetijden gerapporteerd van respectievelijk 7,7 ± 3,3 minuten en 108 ± 20,8 minuten. Na injectie van melfalan werden monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan gedetecteerd in het plasma van patiënten, waarbij piekplasmaconcentraties werden bereikt na respectievelijk ongeveer 60 minuten en 105 minuten. Een vergelijkbare halfwaardetijd van 126 ± 6 minuten werd waargenomen wanneer melfalan werd toegevoegd aan het serum van de patiënt in-vitro (37°C), hetgeen suggereert dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme de belangrijkste determinant van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens zou kunnen zijn.

Na toediening van een twee minuten durende infusie van doses variërend van 5 tot 23 mg/m² lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de samengestelde initiële en terminale halfwaardetijden

respectievelijk $8,1 \pm 6,6$ minuten en $76,9 \pm 40,7$ minuten. Een gemiddelde klaring van $342,7 \pm 96,8$ ml/minuut werd waargenomen.

Bij 15 kinderen en 11 volwassenen, die een hoge dosis intraveneuze melfalan (140 mg/m^2 lichaamsoppervlakte) kregen toegediend met geforceerde diurese, werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden gevonden van respectievelijk $6,5 \pm 3,6$ minuten en $41,4 \pm 16,5$ minuten. Gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk $8,8 \pm 6,6$ minuten en $73,1 \pm 45,9$ minuten werden geregistreerd bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, die doses van tussen de 70 en 200 mg/m^2 lichaamsoppervlakte als een 2 tot 20 minuten durende infusie kregen toegediend. De gemiddelde klaring was $564,6 \pm 159,1$ ml/minuut.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van het onderste ledemaat met $1,75 \text{ mg/kg}$ lichaamsgewicht, werden bij 11 patiënten met gevorderd maligne melanoom gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden geregistreerd van respectievelijk $3,6 \pm 1,5$ minuten en $46,5 \pm 17,2$ minuten. Een gemiddelde klaring van $55,0 \pm 9,4$ ml/minuut werd geregistreerd.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen verband aangetoond tussen leeftijd en klaring van melfalan of tussen leeftijd en terminale eliminatiehalfwaardetijd van melfalan (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De klaring van melfalan kan verminderd zijn bij nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

Melfalan is mutageen bij dieren.

Voortplantingstoxiciteit

Voortplantingsstudies bij ratten waarbij een enkele intraperitoneale injectie met melfalan in een dosis van 0,48 keer de maximale aanbevolen dosis bij mensen (MRHD) werd gebruikt, toonden embryoletale en teratogene effecten aan. Tot de aangeboren afwijkingen behoorden die van de hersenen (onderontwikkeling, misvorming, meningocele en encefalocele), de ogen (anofthalmie en microftalmie), verkleining van de onderkaak en de staart, en hepatocele. Na blootstelling aan een minimumdosis van 0,48 maal de MRHD en 0,81 maal de MRHD op respectievelijk dag 6 en dag 9 werden grote foetale sterfte en foetale afwijkingen geconstateerd. Een enkelvoudige dosis van 2,42 keer de MRHD op dagen 12 tot 14 resulteerde in embryoletaliteit (30%) maar niet in foetale afwijkingen (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheidsonderzoeken

Bij muizen vertoonde melfalan, intraperitoneaal toegediend in een dosis van $7,5 \text{ mg/kg}$, voortplantingseffecten die toe te schrijven waren aan cytotoxiciteit in specifieke kiemcelstadia bij de man en induceerde het dominante letale mutaties en erfelijke translocaties in post-meiotische kiemcellen, met name in spermatiden in het midden- en eindstadium.

Vrouwtjes kregen melfalan op klinisch relevante blootstellingsniveaus en werden vervolgens gedurende het grootste deel van hun reproductieve levensduur gehuisvest bij een onbehandeld mannetje. Een duidelijke afname in het aantal jongen deed zich voor binnen het eerste nabehandelingsinterval, gevolgd door een bijna volledig herstel. Daarna deed zich een geleidelijke afname in het aantal jongen voor. Dit ging gepaard met een vermindering van het percentage productieve vrouwtjes, een bevinding die in verband wordt gebracht met een geïnduceerde vermindering van het aantal kleine follikels (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteit

Melfalan is getest op genotoxiciteit in een aantal kortetermijntesten, zowel in-vitro als in-vivo.

Bij muizen verhoogde intraperitoneale toediening van melfalan in doses van 0,10-3,25 maal de MRHD frequenties van dominante letale mutaties, chromosoomafwijkingen, zusterchromatische uitwisseling, micronuclei en DNA-strengbreuken.

De waargenomen mutaties waren hoofdzakelijk het gevolg van grote deleties in de postspermatogoniale cellen, terwijl in de spermatogoniale cellen andere soorten mutagene mechanismen overheersten. Deze in-vivogegevens worden ondersteund door in-vitrostudies waaruit blijkt dat behandeling van celculturen met melfalan (in concentraties van 0,1 tot 25 µM) ook leidde tot DNA-schade. Bovendien induceerde het aneuploidie en geslachtsgebonden recessieve letale mutaties in *Drosophila*, en mutatie in bacteriën. Het was positief bij alle stammen in de Ames-test bij concentraties van 200 µg/plaat en hoger. De mutagene activiteit van melfalan was driemaal zo groot in aanwezigheid van S9-metaboliserende preparaten uit de lever, wat onverwacht is, aangezien melfalan niet geacht wordt leveractivatie nodig te hebben om een cytotoxisch effect te produceren.

Carcinogeniciteit

Melfalan is een direct werkend alkylerend middel dat carcinogeen is via een genotoxisch mechanisme, wat voldoende ondersteund wordt door dierstudies.

Ontwikkeling van neoplastische tumoren bij ratten werd gemeld na intraperitoneale toediening van melfalan in doses van 0,15-1,61 maal de MRHD; bij muizen werd het carcinogeen potentieel waargenomen bij doses van 0,02-1,39 maal de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Povidon

Zoutzuur (voor het aanpassen van de pH)

Oplosmiddel

Natriumcitraat dihydraat

Propyleenglycol

Ethanol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Melfalan Hikma is niet verenigbaar met infuusoplossingen die dextrose bevatten en het wordt aanbevolen om ALLEEN natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 2 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Na reconstitutie moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Elk ongebruikt deel van de reconstitutie-oplossing moet worden weggegooid. De gereconstitueerde oplossing mag niet in de koelkast worden bewaard omdat de werkzame stof kan neerslaan. Melfalan heeft een beperkte houdbaarheidsdatum en de afbraaksnelheid neemt snel toe naarmate de temperatuur stijgt.

Gereconstitueerde en verder verdunde oplossing voor infusie: De totale tijd tussen de bereiding van de injectieoplossing en de voltooiing van de infusie mag niet meer dan 1,5 uur bedragen.

Vanuit microbiologisch standpunt moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk worden gebruikt. Als ze niet direct worden gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Bewaren beneden 25°C. Houd de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de

koelkast bewaren. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van kleurloos type I-glas met broombutylrubberen stop en metalen dop van aluminium.

Verpakkingsgrootte:

Elk pak bevat 1 flacon met poeder en 1 flacon met oplosmiddel.

De flacon met poeder bevat 50 mg melfalan.

De flacon met oplossing bevat 10 ml oplosmiddel om het poeder te reconstitueren.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

MELFALAN IS EEN ACTIEF CYTOTOXISCH MIDDEL VOOR GEBRUIK ONDER TOEZICHT VAN ARTSEN DIE ERVARING HEBBEN MET DE TOEDIENING VAN DERGELIJKE MIDDELEN.

Procedures voor het juiste hanteren en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen moeten worden geobserveerd.

- De werknemers moeten worden opgeleid in de reconstitutie van het geneesmiddel.
- Zwangere vrouwen moeten worden uitgesloten van het hanteren van dit geneesmiddel.
- Het personeel moet geschikte beschermende kleding dragen met gezichtsmaskers, veiligheidsbril en handschoenen bij het reconstitueren van het preparaat.
- Alle voor toediening of reiniging gebruikte voorwerpen, inclusief handschoenen, moeten worden afgevoerd in afvalcontainers voor verontreinigd materiaal tot verbranding bij hoge temperatuur. Vloeibaar afval kan met veel water worden afgevoerd.

In geval van accidenteel contact van de ogen met Melfalan Hikma onmiddellijk spoelen met natriumchloride-oogspoeling of veel water en onmiddellijk een arts raadplegen. In geval van contact met de huid, onmiddellijk de betrokken gebieden met zeep en veel koud water wassen en onmiddellijk een arts raadplegen. De gemorste oplossing moet onmiddellijk worden weggeveegd met een vochtige papieren handdoek, die daarna veilig moet worden weggegooid. De verontreinigde oppervlakken moeten met veel water worden gewassen.

Bereiding van Melfalan Hikma poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie:

Melfalan Hikma poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie moet worden bereid op kamertemperatuur (ongeveer 25°C), door het gevriesdroogde poeder te reconstitueren met het/de meegeleverde oplosmiddel/verdunner.

Het is belangrijk dat zowel het gevriesdroogde poeder als het oplosmiddel zijn bereid op kamertemperatuur voordat er gestart wordt met reconstitueren. Het verwarmen van het oplosmiddel in de hand kan de reconstitutie bevorderen. 10 ml van dit medium moet snel en in één keer aan de flacon met het gevriesdroogde poeder worden toegevoegd, en onmiddellijk krachtig worden geschud (gedurende ongeveer 1 minuut) tot een heldere oplossing, zonder zichtbare deeltjes, is bereikt. Op deze wijze moet elke flacon afzonderlijk worden gereconstitueerd. De verkregen oplossing bevat het equivalent van 5 mg per ml watervrij melfalan en heeft een pH-waarde van ongeveer 6,5.

Melfalan Hikma oplossing heeft een beperkte stabiliteit en moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Alle oplossing die ongebruikt is na een uur moet worden afgevoerd volgens de standaardrichtlijnen voor het hanteren en afvoeren van cytotoxische geneesmiddelen.

De gereconstitueerde oplossing mag niet in de koelkast worden bewaard, omdat dit tot neerslag leidt.

Mocht er enige zichtbare troebelheid of kristallisatie optreden in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen, dan moet het preparaat worden weggegooid.

Elk ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de

plaatselijke vereisten voor cytotoxische geneesmiddelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), SA
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B , Fervença
2705-906 Terrugem
Portugal

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126892

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST